



(20038) ERIVEDGE, Roche Pharma (Schweiz) AG

Neuaufnahme in die Spezialitätenliste (SL) per 01. Oktober 2020

1 Zulassung Swissmedic

ERIVEDGE wurde von Swissmedic per 30. Mai 2013 mit folgender Indikation zugelassen:

„Erivedge ist indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem Basalzellkarzinom (BCC), für die eine chirurgische Behandlung oder Strahlentherapie nicht in Betracht kommt.“

2 Beurteilung der Wirksamkeit

Das Arzneimittel ist aufgrund der nachstehenden Überlegungen wirksam:

Wirkmechanismus

Vismodegib ist ein Inhibitor des Sonic Hedgehog (Shh) Signalweges. Über die Bindung von Shh an Patched kommt es zur Aktivierung von Smoothened und zur Aussendung eines intrazellulären Signals. Dieses Signal wird von Vismodegib inhibiert.

Studie 1: ERIVANCE-Studie

Sekulic A et al. Long-term safety and efficacy of vismodegib in patients with advanced basal cell carcinoma: final update of the pivotal ERIVANCE BBC study. BMC Cancer 2017; 17: 332.

Design: nicht kontrollierte Phase II Studie

Intervention: Die Patienten der ERIVANCE-Studie wurden täglich mit einer Dosis ERIVEDGE 150 mg zum Einnehmen behandelt.

Patienten: Das mittlere Alter der Patienten lag bei 62 Jahren. 61% waren männlich. In der Kohorte mit mBCC (n=33) hatten 97% der Patienten vorangegangene Behandlungen erhalten, einschliesslich Operation (97%), Strahlentherapie (58%) und systemische Therapien (30%). In der Kohorte mit lokal fortgeschrittenen Basalzellkarzinomen (laBCC) (n=63) hatten 94% der Patienten vorangegangene Behandlungen erhalten, einschliesslich Operation (89%), Strahlentherapie (27%) und systemische/topische Therapien (11%). Die mediane Dauer der Behandlung bei allen Patienten betrug 12.9 Monate (zwischen 0.7 und 47.8 Monaten).

Ansprechen: Patienten mit metastasierendem Basalzellkarzinom (mBCC) zeigten unter der Behandlung von ERIVEDGE eine Gesamtansprechrate (ORR) von 48.5% (gemäss Prüfärzten). Dabei handelt es sich bei allen um ein partielles Ansprechen. Für Patienten mit laBCC wurde ein Gesamtansprechen (ORR) von 60.3% ermittelt (gemäss Prüfärzten). Davon handelte es sich bei 20 Patienten um ein komplettes Ansprechen und bei 18 Patienten um ein partielles Ansprechen. Die Mediane Ansprechdauer war 14.8 Monate für Patienten mit mBCC und 26.2 Monate für Patienten mit laBCC. Das mediane Gesamtüberleben (mOS) der mBCC Kohorte betrug 33.4 Monate, mit einer 2-Jahresüberlebensrate von 62.3%. Das mOS wurde in der laBCC Kohorte noch nicht erreicht. Die 2-Jahresüberlebensrate nach Vismodegib Therapiebeginn betrug in der laBCC Kohorte 85.5%.

Bundesamt für Gesundheit BAG

Schwarzenburgstrasse 157, 3003 Bern
Postadresse: 3003 Bern
Tel. +41 58 462 90 35

<https://www.bag.admin.ch>



Studie 2

Von Hoff D et al. Inhibition of the Hedgehog Pathway in Advanced Basal-Cell Carcinoma. NEJM 2009; 361: 1164-72.

Design: Offene, multizentrische, nicht-vergleichende Phase I-Studie zur Prüfung der maximal verträglichen Dosis von oralem Vismodegib bei Basalzellkarzinom

Intervention: Die Patienten wurden täglich mit einer Dosis von 150 mg, 270 mg oder 540 mg ERIVEDGE zum Einnehmen behandelt.

Patienten: 33 Patienten mit entweder mBCC oder laBCC wurden für die Studie ausgewählt. 17 Patienten erhielten 150 mg täglich, 15 Patienten erhielten 270 mg täglich und 1 Person erhielt 570 mg täglich.

Resultat: Die durchschnittliche Behandlungsdauer der Studie war 9.8 Monate. 18 der behandelten Patienten zeigten ein Ansprechen auf die Behandlung mit ERIVEDGE. 2 davon zeigten ein komplettes und 16 ein partielles Ansprechen. Die restlichen 15 Patienten zeigten entweder einen stabilen Krankheitsverlauf (n=11) oder ein Fortschreiten der Krankheit (n=4).

Es traten keine dosis-limitierenden unerwünschte Wirkungen auf. Grad 3 unerwünschte Wirkungen traten bei 8 Patienten auf (Müdigkeit bei 4 Patienten. Hyponaträmie, Gewichtsverlust und Dyspnoe bei 2 Patienten. Muskelspasmus, atriale Fibrillation, Aspiration, Rückenschmerzen, Hornhautveränderung, Dehydratation, Keratitis, Lymphopenie, Pneumonie, Harnwegsinfektion und ein verlängertes QT-Intervall bei 1 Patienten).

Studie 3: STEVIE-Studie

Die finale Analyse der STEVIE-Studie ist noch nicht publiziert.

In der Fachinformation wird die **STEVIE-Studie** wie folgt zusammengefasst:

Design: Bei 1232 Patienten mit fortgeschrittenem BCC, darunter Patienten mit laBCC (n=1119) oder mBCC (n=96), die hinsichtlich der Wirksamkeit und Sicherheit auswertbar waren, wurde nach der Zulassungserteilung eine offene, nicht-vergleichende, multizentrische klinische Phase-II-Studie (MO25616) durchgeführt.

Intervention: Die Patienten wurden mit einer täglichen oralen Dosis von 150 mg ERIVEDGE behandelt.

Patienten: Das mediane Alter aller Patienten betrug 72 Jahre. Die meisten Patienten waren männlich (57%), bei 8% lag ein mBCC vor, bei 92% ein laBCC. In der Kohorte mit metastatischer Erkrankung hatten die meisten Patienten eine vorgängige Therapie erhalten, inklusive Chirurgie (91%), Bestrahlung (62%) und systemischer Therapien (16%). In der Kohorte mit lokal fortgeschrittener Erkrankung hatten die meisten Patienten eine vorgängige Therapie erhalten, inklusive Chirurgie (85%), Bestrahlung (28%) und systemischer Therapien (7%).

Die mediane Behandlungsdauer aller Patienten betrug 8,6 Monate (Bereich 0 bis 44,1).

Ansprechen: Von den Patienten in dem hinsichtlich der Wirksamkeit auswertbaren Kollektiv mit messbarer und histologisch bestätigter Krankheit sprachen 68,5% in der laBCC-Kohorte und 36,9% in der mBCC-Kohorte auf die Therapie an. Bei den Patienten mit bestätigtem Ansprechen (partiell oder vollständig) betrug die mediane Dauer des Ansprechens 23,0 Monate (95% KI: 20,4; 26,7) in der laBCC-Kohorte und 13,9 Monate (95% CI: 9,2; nicht abschätzbar) in der mBCC-Kohorte. Von den Patienten in der mBCC-Kohorte und in der laBCC-Kohorte erzielten 4,8% bzw. 33,4% ein vollständiges Ansprechen.

Sicherheit / Verträglichkeit

Die häufigsten unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAWs), die bei $\geq 30\%$ der Patienten aufgetreten sind, waren Muskelkrämpfe (75%), Alopezie (66%), Dysgeusie (59%), Gewichtsverlust (50%), Müdigkeit (47%), Übelkeit (35%), Diarrhö (33%), verminderter Appetit (30%) und Amenorrhoe (30%).

ERIVEDGE wird häufig nicht gut vertragen. Gemäss Expertengutachten führen Behandlungspausen zu einer besseren Verträglichkeit von ERIVEDGE ohne Wirkungseinbusse.

Medizinische Leitlinien

In den folgenden von der Zulassungsinhaberin aufgeführten Guidelines wird ERIVEDGE erwähnt:

- **NCCN Guidelines** Version 1.2018 Updates BCC
- **European Dermatology Forum Guideline** on the Treatment of BCC (Trakatelli M et al.: Update of the European guidelines for basal cell carcinoma management. Eur J Dermatol. 2014 May-Jun; 24(3):312-29). Zu ERIVEDGE: **Evidence level (3)** Anti-smo agents are effective against locally advanced or metastatic BCC (Strength of recommendation A, Quality of evidence II-i).
- **Expert Panel Consens** (Ketty Peris et al, Identifying locally advanced basal cell carcinoma eligible for treatment with **Vismodegib**: an expert panel consensus, Future Oncology, 2015, 11(4), 703-712).

Weitere Leitlinien, in denen ERIVEDGE erwähnt wird:

Swiss Medical Forum 2018; 18 (47): 889-892.

Konklusion: „Durch die zielgerichtete Therapie mit Vismodegib und Sonidegib hat man heutzutage eine nichtinvasive Behandlungsoption mit hoher Ansprechrate und guter Krankheitsverlaufskontrolle beim lokal fortgeschrittenen, inoperablen oder metastasierten BZK. Bei Nebenwirkungen oder bei längerer Behandlungsdauer stellt die intermittierende Anwendung von Vismodegib eine gute Option dar, wobei weitere Studien die Wirksamkeit noch bestätigen müssen.“

AWMF: S2k-Leitlinie Basalzellkarzinom, Aktualisierung 2017/2018

Empfehlungen:

- *Bei lokal-fortgeschrittenen oder metastasierten BZK soll in einem interdisziplinären Tumorboard die Therapie mit einem Hedgehog-Inhibitor diskutiert werden. Zudem soll die Möglichkeit des Einschlusses in eine klinische Studie geprüft werden. (starker Konsens)*
- *Bei multiplen BZK im Rahmen eines Basalzellkarzinomsyndrom soll eine Therapie mit Hedgehog-Inhibitoren angeboten werden. (starker Konsens)*
- *Bei lokal-fortgeschrittenen BZK kann eine neoadjuvante Therapie mit einem Hedgehog-Inhibitor diskutiert werden. (starker Konsens)*

Guidelines of care for the management of basal cell carcinoma (USA 2018)

Bichakjian et al., Am. Acad. Dermatol. March 2018

Diese Leitlinie enthält eine ausführliche Zusammenfassung der Studiendaten zu Vismodegib und Sonidegib. Vismodegib wird dabei im Kontext der Therapie des laBCC und des mBCC genannt,

Vergleich der Wirksamkeit mit anderen Arzneimitteln

Mit ODOMZO von Sun Pharma Switzerland Ltd wurde per 1.07.2019 ein weiterer Hedgehog-Inhibitor mit gleicher Wirkweise und Limitierung wie ERIVEDGE in die SL aufgenommen. Es gibt keine Vergleichsstudien zu ERIVEDGE und ODOMZO.

Zusammenfassung und Beurteilung der Wirksamkeit

Zu ERIVEDGE gibt es zwei unkontrollierte Phase-II-Studien: die ERIVANCE-Studie (zur Wirksamkeit) und die STEVIE-Studie (zur Sicherheit).

Die neu vorgelegten Daten bestätigen Wirksamkeit und Sicherheitsprofil bei Langzeitanwendung. Da sich das Sicherheitsprofil während den letzten drei Jahren nicht verändert hat und der medizinische Bedarf für die Therapie des Basalzellkarzinoms hoch ist, nimmt das BAG ERIVEDGE unbefristet in die SL auf.

3 Beurteilung der Zweckmässigkeit

Das Kriterium der Zweckmässigkeit ist aus den folgenden Gründen erfüllt:

Dosierung/Dosisstärken/Packungsgrössen

Die Packung enthält 28 Kapseln zu 150 mg, was einem Monatsbedarf entspricht. Ein Ansprechen auf die Therapie ist nach 2-3 Monaten sichtbar, so dass eine Packungsgrösse für 4 Wochen (1 Zyklus) zweckmässig ist. Die Behandlung mit ERIVEDGE sollte so lange fortgesetzt werden, bis es zu einer Progression der Grunderkrankung oder zum Auftreten von inakzeptablen Toxizitäten kommt.

Beurteilung ausländischer Zulassungsbehörden

ERIVEDGE ist seit Januar 2012 von der FDA und seit August 2013 von der EMA zugelassen.

Beurteilung ausländischer Institute

HAS/ Frankreich: geringer Zusatznutzen

*En tenant en compte à la fois du niveau de démonstration (données d'efficacité limitées à une étude de phase II non comparative) et de l'absence d'alternative validée dans la prise en charge du carcinome basocellulaire métastatique et du carcinome basocellulaire localement avancé pour lequel la chirurgie ou la radiothérapie ne sont pas appropriées, la Commission estime que ERIVEDGE apporte une amélioration du service médical rendu **mineure (niveau IV)** à la stratégie de prise en charge de ces cancers.*

G-BA/ Deutschland: Zusatznutzen nur bei laBCC, nicht aber bei mBCC

Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmässigen Vergleichstherapie

*a) Erwachsene Patienten mit symptomatischem **metastasiertem** Basalzellkarzinom:*

Zweckmässige Vergleichstherapie: Best-Supportive-Care, ggf. unter Einbeziehung einer Operation oder Strahlentherapie. Als „Best-Supportive-Care“ (BSC) wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.

Ausmass und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Best-Supportive-Care:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

*b) Erwachsene Patienten mit **lokal fortgeschrittenem** Basalzellkarzinom, für die weder eine Operation noch eine Strahlentherapie geeignet ist:*

Zweckmässige Vergleichstherapie: Best-Supportive-Care.

Ausmass und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Best-Supportive-Care:

Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen.

SMC/ Schottland: nicht empfohlen

*In the absence of a submission from the holder of the marketing authorisation: vismodegib (ERIVEDGE) is **not recommended** for use within NHS Scotland.*

Indication under review: treatment of adult patients with:

- *symptomatic metastatic basal cell carcinoma*
- *locally advanced basal cell carcinoma inappropriate for surgery or radiotherapy*

The holder of the marketing authorisation has not made a submission to SMC regarding this product in this indication. As a result we cannot recommend its use within NHS Scotland.

NICE recommendation: Keine Empfehlung in der Therapie, da keine gute Evidenz und nicht wirtschaftlich

Vismodegib is not recommended within its marketing authorisation for treating symptomatic metastatic basal cell carcinoma, or locally advanced basal cell carcinoma that is inappropriate for surgery or radiotherapy, in adults.

1.2 This recommendation is not intended to affect treatment with vismodegib that was started in the NHS before this guidance was published. People having treatment outside this recommendation

may continue without change to the funding arrangements in place for them before this guidance was published, until they and their NHS clinician consider it appropriate to stop.

Medizinischer Bedarf

Bei lokal fortgeschrittenen und beim metastasierten Basalzellkarzinom besteht ein medizinischer Bedarf nach neuen wirksamen Therapien, da beide Formen respektive Stadien des Basalzellkarzinoms mit einer schlechten Prognose einhergehen.

Gemäss der AWMF-Leitlinie 2017/2018 ist eine Metastasierung bei Basalzellkarzinom selten und tritt in 0.0028% bis 0.55% der Fälle auf. Wenn es zu einer Metastasierung komme, sei diese jedoch mit einer hohen Mortalität verbunden mit 87 Monaten mittlerer Überlebenszeit bei isolierter lymphogener Metastasierung und 24 Monaten bei hämatogener Metastasierung. Bevorzugt betroffen seien Muskulatur, Knochen, Lunge und Lymphknoten.

4 Beurteilung der Wirtschaftlichkeit

Das Arzneimittel ist unter folgenden Bedingungen wirtschaftlich:

- mit einer Limitierung:
 - „ERIVEDGE ist indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem Basalzellkarzinom, für die eine chirurgische Behandlung oder Strahlentherapie nicht in Betracht kommt.
 - Nur nach vorgängiger Kostengutsprache durch den Krankenversicherer nach vorheriger Konsultation des Vertrauensarztes. Kriterien für die Kostengutsprache:
 1. Metastasierende Basalzellkarzinome.
 2. Lokal fortgeschrittene Basalzellkarzinome, bei denen chirurgische Massnahmen oder Strahlentherapie nicht angemessen sind:
 - 2.a. Zustand nach operativer Entfernung von mehreren (> 5) Basalzellkarzinomen, wenn sie im Rahmen eines genetischen Syndroms auftreten, wie z.B. dem Basalzellnävussyndrom (Gorlin-Goltz-Syndrom) oder im Rahmen von Xeroderma pigmentosum.
 - 2.b. Ein Basalzellkarzinom mit einem Durchmesser von mind. 10 mm oder ein Basalzellkarzinom, das nach zwei therapeutischen Eingriffen mit kurativer Intention (Radiotherapie und/oder operative Therapie) rezidiert ist oder in einem Körperbereich lokalisiert ist, wo ein Eingriff mit kurativer Intention (Radiotherapie und/oder operative Therapie) zu bleibenden, entstellenden Veränderungen führen würde. Problematische Lokalisationen in diesem Zusammenhang können z.B. der zentrale Gesichtsbereich oder die Ohren aber auch genitale, perianale oder gelenknahe Prozesse (z.B. axillär) sein.
 - 2.c. Basalzellkarzinome, die bei der Diagnose weit fortgeschritten sind, bei denen mittels bildgebender Verfahren oder histologisch eine Invasion in benachbarten Strukturen wie Knochen, Nerven, Muskulatur dokumentiert ist und eine Therapiemassnahme mit kurativer Intention (Radiotherapie und/oder operative Therapie) zweifelhaft ist.
 - 2.d. Basalzellkarzinome, die sowohl operativ und radiotherapeutisch vorbehandelt sind und wo aufgrund der Vorbehandlung die Tumorausdehnung klinisch auch unter Einsatz bildgebender Verfahren schwer abgrenzbar ist.
 - 2.e. Basalzellkarzinome bei Patienten, bei welchen Strahlentherapie kontraindiziert ist.
 3. Fortgeschrittene Basalzellkarzinome bei Patienten, bei welchen aufgrund einer internistischen Grunderkrankung eine Operation oder Strahlentherapie nicht zu verantworten wäre.“
- ohne Auflage,
- aufgrund des folgenden TQV für ERIVEDGE, 28 Kapseln, 150mg aufgrund der Monatstherapiekosten (MTK):

Präparat (Wirkstoff)	Packungsgrösse / Dosisstärke	FAP [Fr.]	Dosierung	MTK [Fr.]
ODOMZO	30 Kapseln, 200 mg	5504.36	1x täglich	5581.43
ERIVEDGE	28 Kapseln, 150 mg	5509.20	1x täglich	5985.35

TQV-Niveau	5581.43
TQV-Preis (FAP)	5137.40 für 28 Tabletten

- ohne Innovationszuschlag,
- unter Berücksichtigung des von der ZulassungsinhaberIn eingereichten Auslandpreisvergleichs (APV) mit Datum vom 1. September 2020, Preisen aus allen 9 Referenzländern (A, B, D, DK, F, FI, NL, S, UK) und Wechselkursen zu Fr. 1.08/Euro, Fr. 1.23/GBP, Fr. 0.1447/DKK und Fr. 0.1014/SEK. Daraus resultiert folgender Preis:

	APV (FAP)
28 Kapseln, 150 mg	Fr. 5387.50

- APV und TQV werden je hälftig gewichtet,
- zu Preisen von:

	FAP	PP
28 Kapseln, 150 mg	Fr. 5262.45	Fr. 5640.00